



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Marina Oliveira Ferreira Eichmann

Vacinação contra o HPV

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Marina Oliveira Ferreira Eichmann

Vacinação contra o HPV

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutor Luís de Almeida dos Santos**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2012

FMUP

Eu, Marina Oliveira Ferreira Eichmann, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801242, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/03/2012

Assinatura: Marina Oliveira Ferreira Eichmann

Nome: Marina Oliveira Ferreira Eichmann

Endereço eletrónico: marina_eichmann@hotmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 919264844

Número do Bilhete de Identidade: 13352739

Título da Monografia: Vacinação contra o HPV

Orientador: Prof. Doutor Luís de Almeida dos Santos

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Pediatria

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/03/2012

Assinatura: Marina Oliveira Ferreira Eichmann

VACINAÇÃO CONTRA O HPV

Autor: Marina Eichmann

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Marina Oliveira Ferreira Eichmann

Rua Corga do Junco, nº 128, Cortegaça - Ovar

3885-241 Cortegaça

Contacto telefónico: 919264844/256197767

E-mail: marina_eichmann@hotmail.com

Agradecimentos:

Agradeço ao Prof. Doutor Luís de Almeida por toda a disponibilidade manifestada durante a elaboração da minha tese de mestrado, pelo tempo dedicado e pelos conhecimentos fornecidos, tornando possível a realização deste trabalho.

Contagem de palavras:

Resumo - 243 palavras

Abstract - 220 palavras

Texto principal - 4999 palavras

RESUMO

Vacinação contra o HPV

A infecção pelo HPV (Vírus do Papiloma Humano) constitui uma das infecções de transmissão sexual mais comuns a nível mundial. O Cancro do Colo do Útero está associado em mais de 99% dos casos à infecção pelo HPV e é o segundo tipo de cancro mais comum nas mulheres em todo o mundo. O HPV também está associado ao desenvolvimento de cancro na vulva, vagina, ânus e pénis e é responsável pela formação de verrugas anogenitais e Papilomatose Respiratória Recorrente.

Foram desenvolvidas duas vacinas contra o HPV, uma bivalente e outra tetravalente, contra os tipos 16 e 18 do HPV e contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, respetivamente. Ambas as vacinas estão indicadas na prevenção da Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau (CIN 2 e 3) e do Cancro do Colo do Útero, estando a vacina tetravalente também indicada na prevenção de Neoplasia Intraepitelial Vulvar de alto grau (VIN 2 e 3), Neoplasia Intraepitelial Vaginal de alto grau (VaIN 2 e 3), verrugas genitais externas e prevenção de Cancro Anal.

Estudos têm demonstrado que ambas as vacinas são eficazes e imunogénicas e têm um bom perfil de segurança.

Recentemente, têm surgido estudos sobre a administração da vacina tetravalente em homens. Também foi evidenciada a eficácia e imunogenicidade desta vacina na sua utilização em homens, nomeadamente na prevenção de verrugas genitais e Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV.

Palavras chave: HPV, Vacinação, Vacina, Eficácia, Imunogenicidade, Prevenção.

ABSTRACT

HPV Vaccination

HPV (Human Papilloma Virus) infection is one of the most common sexually transmitted infection worldwide. The Cervical Cancer is associated with more than 99% of cases of HPV infection and is the second most common cancer in women worldwide. HPV is also associated with the development of cancer of the vulva, vagina, anus and penis and is responsible for the formation of anogenital warts and Recurrent Respiratory Papillomatosis.

Were developed two vaccines against HPV, a bivalent and a quadrivalent, against HPV types 16 and 18 and HPV types 6, 11, 16 and 18, respectively. Both vaccines are indicated for the prevention of high grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN 2 and 3) and Cervical Cancer, with the quadrivalent vaccine also indicated for the prevention of high grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN 2 and 3), high grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN 2 and 3), external genital warts and prevention of Anal Cancer.

Studies have shown that both vaccines are effective and immunogenic and have a good safety profile.

Recently, there have been studies on the administration of the quadrivalent vaccine in males. It also showed the efficacy and immunogenicity of this vaccine in its use in men, in particular in the prevention of genital warts and Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) associated with the HPV types 6, 11, 16 and 18.

Keywords: HPV, Vaccination, Vaccine, Efficacy, Immunogenicity, Prevention.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	8
3. HPV: TRANSMISSÃO E CARCINOGENÉSE	9
4. PATOLOGIAS BENIGNAS ASSOCIADAS AO HPV	11
5. VACINAS PROFILÁTICAS CONTRA O HPV	12
5.1 Características das vacinas	12
5.2 Indicações	14
5.3 Contraindicações.....	14
5.4 Imunogenicidade.....	14
5.4.1 Cervarix®.....	15
5.4.2 Gardasil®.....	16
5.5 Eficácia.....	17
5.5.1 Cervarix®.....	17
5.5.2 Gardasil®.....	18
6. CONCLUSÕES.....	21
7. BIBLIOGRAFIA.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPV: Vírus do Papiloma Humano

FDA: Food and Drug Administration

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

RCM: Resumo das Características do Medicamento

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical

VLP: Virus Like Particles

VIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar

VaIN: Neoplasia Intraepitelial Vaginal

CIN2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 2 ou mais grave

AIS: Adenocarcinoma In Situ

PIN: Neoplasia Intraepitelial do Pénis/Perineal/Perianal

AIN: Neoplasia Intraepitelial Anal

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

Vacinação contra o HPV

1. INTRODUÇÃO

A infeção genital pelo HPV é a infeção sexualmente transmitida mais comum entre as mulheres (1). Uma correlação entre a infeção pelo HPV e o cancro cervical é evidente, pelo facto do HPV ser encontrado em mais de 99% dos cancros cervicais (2). Sendo o cancro do colo do útero relacionado com o HPV o segundo mais comum nas mulheres em todo o mundo (3) e a segunda causa de morte por cancro nas mulheres com menos de 44 anos (4), há uma necessidade crescente em apostar na prevenção primária, nomeadamente na vacinação, e na prevenção secundária deste cancro, através dos rastreios.

Em Portugal a incidência de cancro do colo do útero é relativamente elevada (8,77 por 100 000 habitantes para carcinoma invasivo e 1,21 por 100 000 habitantes para carcinoma in situ, em 2005), assim como a taxa de mortalidade (3,4 por 100 000 habitantes em 2006) (5,6).

Além do cancro cervical, o HPV é responsável pelo desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas da vulva, vagina, ânus e pénis, assim como pela formação de verrugas anogenitais/condilomas acuminados e pela Papilomatose Respiratória Recorrente (7). Mais raramente, está associado a cancro da boca, orofaringe e laringe (7). Existem cerca de quarenta tipos de HPV que infetam preferencialmente o trato anogenital, os quais, de acordo com o seu potencial oncogénico, são classificados como vírus de baixo risco ou de alto risco (7). Os tipos de HPV 16 e 18 (de alto risco) estão associados a cerca de 70% de todos os cancros cervicais invasivos (8) e os tipos de HPV 6 e 11 a 90% de todas as verrugas genitais (9).

Nos homens, os cancros associados ao HPV causados principalmente pelo tipo 16, são o cancro anal, do pénis e da orofaringe (10). Os tipos 6 e 11 do HPV causam mais de 90% das verrugas genitais e a maioria dos casos de Papilomatose Respiratória Recorrente (10).

Na sequência destes conhecimentos foram desenvolvidas duas vacinas para o HPV, uma tetravalente (Gardasil ®) contra os tipos 6, 11, 16 e 18 e uma bivalente (Cervarix ®) contra os tipos 16 e 18. A utilização das vacinas tetravalente e bivalente em mulheres foi aprovada pela FDA (Food and

Drug Administration) em Junho de 2006 e Outubro de 2009, respetivamente (8). Em 2008, foi aprovada em Portugal a inclusão de Gardasil® no Programa Nacional de Vacinação (4).

O presente artigo tem como objetivo rever a bibliografia acerca das patologias associadas à infeção pelo HPV e qual a eficácia das vacinas na prevenção dessas mesmas patologias, focando mais a bibliografia relacionada com a prevenção das lesões genitais pelas vacinas bivalente e tetravalente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta monografia foi elaborada através de pesquisa bibliográfica efetuada nas bases de dados da Pubmed e Medscape. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: HPV vaccination, HPV vaccine, HPV vaccine efficacy, entre outras. Os artigos foram seleccionados conforme a sua importância relativamente ao tema.

A consulta de sites como o da Direcção Geral de Saúde, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Infarmed e CDC (Centers for Disease Control and Prevention) também contribuiu para a realização deste trabalho, nomeadamente pela consulta de normas, publicações e RCM (Resumo das Características do Medicamento) das vacinas (Gardasil® e Cervarix®).

3. HPV: TRANSMISSÃO E CARCINOGENESE

O HPV é um vírus cujo genoma é constituído por DNA circular de cadeia dupla, contendo cerca de 8000 pares de bases e com uma cápside icosaédrica composta por duas moléculas proteicas, L1 e L2 (8). Cerca de duzentos genótipos de HPV estão identificados, dos quais cerca de quarenta infetam preferencialmente os genitais: vulva, vagina, colo, pénis e áreas perianais (8).

As infeções genitais por HPV são, geralmente, transmitidas por via sexual através do contacto epitelial direto (pele ou mucosa) e, mais raramente, por via vertical durante o parto (11). Estão também descritos alguns casos de transmissão por contacto orogenital (7).

A taxa de transmissibilidade do HPV é muito alta. Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infeção por HPV ao longo da vida (12). Apesar da maioria das mulheres sexualmente ativas estarem em risco de infeção por HPV, o pico de incidência desta infeção é logo após o início da atividade sexual na maioria das populações (13). No entanto, um segundo pico de prevalência do DNA do HPV foi observado em mulheres na quarta e quinta décadas de vida (14). Se este segundo pico é devido a novas infeções, a reativação viral, diminuição da imunidade ou outro mecanismo, ainda não está estabelecido (15).

Em grande parte dos casos, a infeção por HPV é auto-limitada devido à resposta imunológica do indivíduo, portanto, a maioria das infeções regride espontaneamente. Contudo, se a resposta imunológica local e sistémica não for suficiente para erradicar a infeção, as partículas virais propagam-se por contiguidade, infetando outras células da mucosa (16). Estima-se que 10 a 20% das infeções podem tornar-se persistentes (17). A progressão das lesões não tratadas está associada com a integração do genoma do HPV no DNA da célula hospedeira, o que promove a instabilidade génica e origina a replicação anárquica das células com acumulação de mutações genéticas (18). Sabe-se que 3 a 4 % das infeções evoluem para lesões intraepiteliais, das quais 0,7 a 1% evoluem para CIN (Neoplasia Intraepitelial Cervical) 2/3 e 0,1% para cancro invasivo, com um tempo de progressão variável, em geral à volta dos quinze a vinte anos (19).

Vinte a trinta por cento das mulheres infetadas apresentam mais de um tipo de HPV, o que leva a concluir que em alguns casos a evolução para cancro não depende de apenas um tipo de HPV,

embora o cancro do colo do útero seja tipicamente monoclonal, isto é, em cada caso apenas está envolvido um tipo de HPV na evolução para cancro (16).

Os tipos de HPV anogenitais estão divididos em dois grupos, um associado ao desenvolvimento de cancro genital, pelo que é denominado de alto risco (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) e outro com baixo potencial oncogénico, denominado de baixo risco (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) (8).

4. PATOLOGIAS BENIGNAS ASSOCIADAS AO HPV

Cerca de 100% das verrugas genitais são causadas pelos tipos 6 ou 11 do HPV, mas 20 a 50 % destas lesões contêm coinfeções com tipos de HPV de alto risco (20). Ocasionalmente, as verrugas genitais persistem por longos períodos de tempo e, raramente, essas antigas lesões podem evoluir para malignidade (21). São altamente contagiosas, com uma taxa de transmissão de 65% nas relações sexuais e um período de incubação de três semanas a oito meses, com a maioria a desenvolver verrugas em cerca de dois a três meses (20). Em cerca de 30 % dos casos, as verrugas genitais regredem espontaneamente (22). Não costumam resultar em grande morbilidade ou mortalidade, mas causam um impacto psicológico e custos de saúde muito significativos (21).

Outra das patologias associadas ao HPV é a Papilomatose Respiratória Recorrente, uma condição rara caracterizada pela formação de condilomas no trato respiratório. Os condilomas são mais frequentes na laringe e apesar de serem benignos, a sua localização e natureza recorrente exigem múltiplas intervenções cirúrgicas para evitar a obstrução da via aérea (21). Esta patologia é causada quase sempre pelos tipos de HPV 6 e 11 e é transmitida durante a passagem do recém-nascido pelo canal de parto. A infecção permanece latente, vindo a manifestar-se na infância ou na adolescência através de crises dispneicas (23).

5. VACINAS PROFILÁTICAS CONTRA O HPV

5.1 Características das vacinas

A vacina bivalente, Cervarix®, é composta por proteínas L1 purificadas da cápside dos genótipos 16 e 18 do HPV, numa concentração de vinte microgramas para cada genótipo (24). A vacina tetravalente, Gardasil®, é composta por proteínas L1 purificadas da cápside dos genótipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, numa concentração de 20 microgramas para os genótipos 6 e 18 e de 40 microgramas para os genótipos 11 e 16 (25).

Ambas as vacinas são produzidas por tecnologia de DNA recombinante e são constituídas por partículas semelhantes aos vírus (VLP - virus like particles) não infecciosas e não oncogénicas, já que não contêm material genético. As VLP são responsáveis pela indução da resposta imunológica humoral e os adjuvantes contidos nas vacinas prolongam a imunidade, assim como induzem uma resposta imune sessenta a cem vezes superior à da infeção natural (26).

Ainda não se conhecem os valores mínimos de anticorpos que são necessários para conferir proteção contra o HPV, mas como referido anteriormente, as VLP são muito imunogénicas e a resposta imunitária induzida por estas é muito superior à resposta induzida pela infeção natural (27).

As duas vacinas podem ser administradas a partir dos nove anos de idade e está recomendado para ambas um esquema vacinal de três doses por via intramuscular. Para a vacina bivalente o esquema de vacinação recomendado é aos zero, um e seis meses, enquanto que para a vacina tetravalente a administração é feita aos zero, dois e seis meses. Estas destinam-se exclusivamente a uso preventivo e não têm efeito sobre as infeções ativas por HPV ou na doença clinicamente estabelecida, ou seja, não têm efeito terapêutico. Assim, tanto a vacina bivalente como a tetravalente não estão indicadas no tratamento do cancro do colo do útero ou da neoplasia intraepitelial cervical e não previnem a progressão de outras lesões estabelecidas relacionadas com o HPV, nem de infeções existentes por HPV dos tipos incluídos nas vacinas ou não incluídos nas vacinas (24,25).

É muito importante realçar que a vacinação não substitui o rastreio regular do cancro do colo do útero. As vacinas não irão conferir proteção contra todos os tipos de HPV nem contra as infeções

existentes por HPV, pelo que o rastreio de rotina do cancro do colo do útero continua a ter uma importância crucial (24,25). Cerca de 30% dos casos de cancro do colo do útero estão associados a tipos de HPV oncogénicos não incluídos na vacinas (27). O rastreio do cancro do colo do útero está recomendado nas mulheres que tenham iniciado a sua vida sexual e deverá ser aplicado dois a três anos após o início desta, cada três anos após duas citologias anuais consecutivas normais (28). O rastreio tem uma eficácia imediata na sua abordagem e contribui para a diminuição a curto prazo do cancro do colo do útero, enquanto que a vacinação tem um efeito individual e comunitário num período de tempo mais alargado, contribuindo para a diminuição a médio prazo do cancro do colo do útero (27). Só dentro de quinze a vinte anos é que se verificarão os resultados esperados com a vacinação (27).

A duração da proteção das vacinas ainda não está totalmente estabelecida e a altura ou necessidade de doses de reforço também não estão recomendadas (24,25).

As reações adversas mais frequentemente observadas para ambas as vacinas são as que ocorrem no local da injeção, nomeadamente dor, eritema e tumefação. Outros sintomas observados, mas menos frequentes, são as cefaleias, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal), prurido local ou erupção cutânea, mialgias e febre (24,25).

Ambas as vacinas podem ser administradas concomitantemente com a vacina de reforço combinada contendo difteria, tétano e tosse convulsa, com ou sem poliomielite inactivada, dado não terem sido observadas alterações na imunogenicidade destas (24,25). Também podem ser administradas concomitantemente com a vacina contra a hepatite B (recombinante) (24,25).

Ambas as vacinas não estão recomendadas durante a gravidez, por insuficiência de estudos que comprovem a sua segurança durante esta fase (24,25). No entanto, não estão contraindicadas durante a amamentação (24,25).

Foi demonstrado em ensaios clínicos que o uso de contraceptivos hormonais não afecta a resposta imunitária de ambas as vacinas (24,25).

Não existe informação relativa ao uso das duas vacinas em indivíduos com uma deficiente resposta imunitária, como aqueles que estão sob o efeito de terapêutica imunossupressora ou têm

infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Estes indivíduos poderão não ter uma resposta imunitária adequada à vacinas (24,25).

5.2 Indicações

A vacina bivalente está indicada para a prevenção da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (CIN 2 e 3) e do cancro do colo do útero causalmente relacionados com o HPV dos tipos 16 e 18 (24).

A vacina tetravalente está indicada na prevenção da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau, carcinoma do colo do útero, neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau (VIN 2 e 3), neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau (VaIN 2 e 3) e verrugas genitais externas causalmente relacionados com o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 (25). Em 2009, a FDA aprovou a utilização da vacina tetravalente em homens para a prevenção de verrugas genitais e em 2010, acrescentou como indicação para a sua utilização, a prevenção do cancro anal em homens e mulheres (10).

5.3 Contraindicações

As duas vacinas estão contraindicadas quando há hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Os indivíduos que desenvolvem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receberem uma dose, não devem receber mais doses da vacina. A administração da vacina deve ser adiada nos indivíduos que sofrem de uma patologia febril aguda e a presença de uma infeção ligeira não contraindica a imunização (24,25).

5.4 Imunogenicidade

Como já foi referido, para as vacinas contra o HPV ainda não foi estabelecido um nível mínimo de anticorpos associado à proteção contra a CIN de grau 2 ou 3 ou contra a infeção persistente relacionada com os tipos de HPV das vacinas (24,25).

5.4.1 Cervarix®

Nos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da vacina bivalente e incluíram mulheres dos 15 aos 25 anos de idade, foi demonstrado que um mês após a terceira dose, mais de 99% das participantes inicialmente seronegativas apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV (24). A produção de anticorpos induzida pela vacina foi muito superior aquela observada nas mulheres previamente infectadas mas com infecção por HPV erradicada (infecção natural). As participantes que inicialmente eram seropositivas ou seronegativas atingiram um valor de anticorpos semelhante após a vacinação (24). Até à atualidade, os estudos que comprovam a duração da resposta imunitária induzida pela vacina foram até aos cento e sete meses de seguimento (24). A produção de anticorpos induzida pela vacina atinge o seu valor máximo até ao sétimo mês após a primeira dose da vacina e depois diminui até estabilizar do décimo oitavo mês até aos cento e sete meses, com valores pelo menos dez vezes superiores aqueles observados em mulheres que erradicaram uma infecção natural por HPV (24). Também foi demonstrado, em estudos clínicos realizados em raparigas e adolescentes com idades entre os 10 e os 14 anos, que todas as participantes apresentaram seroconversão para os tipos 16 e 18 de HPV, após a terceira dose, com títulos de anticorpos no mínimo duas vezes superiores, comparativamente a mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos (24). Um estudo em raparigas dos 10 aos 14 anos revelou que a vacina bivalente produz títulos de anticorpos anti-HPV 16 e anti-HPV 18 que se mantêm até quatro anos em níveis mais elevados que os anticorpos produzidos nas mulheres entre os 15 e 25 anos (29).

Outros estudos relativos à vacina bivalente demonstraram imunogenicidade em mulheres, previamente seronegativas para os tipos de HPV da vacina, até aos 55 anos de idade (24,30). Contudo, a quantidade de anticorpos produzidos induzida pela vacina é inferior nas mulheres a partir dos 25 anos (24). Também revelaram que a vacina bivalente proporciona uma resposta imunológica superior aquela provocada pela vacina tetravalente, em mulheres dos 18 aos 45 anos que eram seronegativas e DNA negativas para os tipos 16 e 18 do HPV (30).

5.4.2 Gardasil®

Os estudos que avaliaram a imunogenicidade da vacina tetravalente incluíram raparigas e mulheres entre os 9 e os 45 anos de idade e rapazes e homens entre os 9 e os 26 anos de idade (25). Esta vacina induziu uma elevada produção de anticorpos um mês após a terceira dose (mês sete), em todos os grupos etários avaliados. Nos ensaios clínicos em mulheres entre os 16 e 26 anos de idade, 99,8%, 99,8%, 99,8% e 99,5% dos indivíduos que receberam a vacina tetravalente tornaram-se seropositivos para os anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV18, respetivamente (25). No ensaio clínico em mulheres entre os 24 e 45 anos de idade, 98,4%, 98,1%, 98,8% e 97,4% dos indivíduos que receberam a vacina tetravalente tornaram-se seropositivos para os anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV18, respetivamente (25). No ensaio clínico em homens dos 16 aos 26 anos de idade, 98,9%, 99,2%, 98,8% e 97,4% dos indivíduos que receberam Gardasil® tornaram-se seropositivos para os anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente (25).

Em estudos que incluíram mulheres dos 16 aos 26 anos de idade, o período de seguimento foi de sessenta meses e observaram-se níveis máximos de anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 ao sétimo mês. Os níveis de anticorpos diminuíram até ao mês vinte e quatro e depois estabilizaram até ao mês sessenta. Não foi estabelecida a duração exata da imunidade após o esquema de três doses (25).

Um estudo que incluiu mulheres dos 24 aos 45 anos de idade, revelou que ao mês quarenta e oito após a primeira dose da vacina, 91,5%, 92%, 97,4% e 47,9% das mulheres permaneciam seropositivas para o HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18, respetivamente. Apesar da seropositividade para o HPV 18 ter diminuído mais rapidamente que para os outros tipos de HPV, não foi detetado nenhum caso de infeção ou doença relacionados com este tipo de vírus (31).

Num estudo de imunogenicidade que incluiu quinhentos rapazes, não foram detetados quaisquer casos de infeção persistente ou doença relacionados com os quatro tipos de HPV da vacina durante seis anos de seguimento (32).

Os valores de anticorpos foram mais baixos para as mulheres entre os 24 e 45 anos de idade em relação às mulheres dos 16 aos 26 anos (25). Também para esta vacina foi demonstrado que os valores de anticorpos nos indivíduos que já erradicaram uma infecção prévia pelo HPV (infecção natural) foram mais baixos que os anticorpos induzidos pela vacina (25).

A imunogenicidade está relacionada com a idade, estando os níveis de anticorpos ao sétimo mês, após a primeira dose da vacina, significativamente superiores nas raparigas mais jovens abaixo dos 12 anos de idade, do que nas raparigas com uma idade superior a esta (25). O mesmo acontece com rapazes e homens, em que os níveis de anticorpos induzidos pela vacina são significativamente superiores nos rapazes dos 9 aos 15 anos de idade comparativamente com os homens entre os 16 e 26 anos de idade (25).

No seguimento a longo prazo de mulheres entre os 16 e os 45 anos de idade e de homens entre os 16 e os 26 anos de idade, a proteção contra a doença clínica manteve-se, mesmo nas mulheres e nos homens que eram seronegativos para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no final do ensaio (25).

5.5 Eficácia

5.5.1 Cervarix®

A eficácia da vacina bivalente foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase II e III que incluíram mulheres entre os 15 e os 25 anos de idade. O ensaio clínico de fase II incluiu apenas mulheres com citologia normal e que eram seronegativas e negativas para o DNA dos tipos 16 e 18 de HPV (24). O objetivo primário de eficácia para este estudo foi a incidência de infecção com HPV-16 e/ou HPV-18 e o objetivo adicional de eficácia foi a infecção persistente aos doze meses (24). O ensaio clínico de fase III incluiu mulheres sem rastreio prévio para a presença de infecção por HPV, ou seja, independentemente da citologia, HPV serológico e DNA do HPV basais (24). O objetivo primário de eficácia para este estudo foi CIN2+ (Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 2 ou mais grave)

associado a HPV-16 e/ou HPV-18 e os objetivos secundários incluíram a infecção persistente aos seis e aos doze meses (24).

Nas mulheres sem infecção pré-existente (ensaio clínico de fase II), a eficácia da vacina bivalente após setenta e sete meses foi de 100% contra a infecção persistente aos doze meses por HPV-16/18 (24). No ensaio clínico de fase III, a eficácia foi avaliada na população que cumpriu o protocolo (incluiu mulheres que receberam as três doses da vacina e no início do estudo eram negativas para o DNA do HPV, seronegativas para os tipos 16 e 18 do HPV, com citologia normal ou com lesões de baixo grau) (24). A eficácia da vacina após um tempo médio de seguimento de quarenta meses, após a administração da terceira dose, contra CIN2+ associadas ao HPV 16/18 foi de 94,9% (24). A eficácia da vacina contra a infecção persistente aos seis meses associada a HPV 16/18 foi de 94,3% e de 92,9% contra a infecção persistente aos doze meses (24). Na coorte total vacinada (incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente da existência inicial de infecção actual ou prévia por HPV), a eficácia da vacina contra CIN2+ foi de 60,7% (24). Na mesma coorte, a eficácia da vacina contra a infecção persistente aos seis meses foi de 60,9% (24).

Não foi demonstrada eficácia contra a doença causada por tipos de HPV para os quais as participantes já eram positivas para o DNA do HPV no início do estudo. No entanto, as participantes positivas para o DNA de um dos tipos de HPV da vacina, antes da vacinação, ficaram protegidas da doença clínica causada pelo outro tipo de HPV (24).

5.5.2 Gardasil®

A eficácia da vacina tetravalente foi avaliada em vários estudos.

Nas mulheres dos 16 aos 26 anos de idade, sem exposição prévia aos tipos de HPV da vacina (DNA negativas e seronegativas para os tipos de HPV da vacina), a eficácia, avaliada num período de quatro anos, contra CIN de alto grau ou AIS (Adenocarcinoma In Situ) associados ao HPV 16 ou 18 foi de 98,2%, contra CIN de grau 1 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 95,9%, contra CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS associados aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 96% e contra VIN e VaIN de alto grau associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de, respetivamente, 100% e 100%

(25). A eficácia contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 99%

(25). Não foi demonstrada proteção contra a doença causada por tipos de HPV da vacina para os quais as mulheres eram positivas antes da vacinação. As mulheres que antes da vacinação já estavam infectadas com um ou mais tipos de HPV da vacina, ficaram protegidas da doença clínica causada pelos restantes tipos de HPV da vacina (25). Nas mulheres dos 16 aos 26 anos de idade, com ou sem infecção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18 (independentemente do DNA e serologia do HPV basais), a eficácia contra CIN de alto grau ou AIS associados ao HPV 16 ou 18 foi de 51,8%, contra VIN de alto grau associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 73,3% , contra VaIN de alto grau associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 85,7% e contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 80,3% (25).

Nas mulheres dos 24 aos 45 anos de idade, sem exposição prévia aos tipos de HPV da vacina, a eficácia, avaliada num período de quatro anos, contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV foi de 88,7%. A eficácia contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 16 e 18 do HPV foi de 84,7% (25). Neste mesmo grupo etário, mas nas mulheres com ou sem infecção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18, a eficácia contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero, associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV, foi de 47,2% e contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero, associados aos tipos 16 e 18 do HPV foi de 41,6% (25).

Em estudos de mulheres com uma infecção anterior por um tipo de HPV presente na vacina que já não era detetável no início da vacinação, a eficácia da vacina tetravalente na prevenção de lesões por recorrência do mesmo tipo de HPV foi de 100% contra CIN de alto grau, VIN de alto grau, VaIN de alto grau e verrugas genitais associados aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, em mulheres dos 16 aos 26 anos. A eficácia contra a infecção persistente associada aos tipos 16 e 18 do HPV em mulheres dos 16 aos 45 anos de idade foi de 68,2% (25).

Num estudo de eficácia de fase III, que incluiu homens dos 16 aos 26 anos de idade, a eficácia, no grupo sem exposição prévia aos tipos de HPV da vacina, contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 89,3%. No grupo de homens com ou sem infeção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18, a eficácia contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 68,1% (25). Não foi demonstrada eficácia contra PIN (Neoplasia Intraepitelial do Pénis/Perineal/Perianal) de grau 1, 2 e 3 (33).

Ainda no mesmo estudo, num grupo de homens que se identificaram como tendo actividade sexual com outros homens, a eficácia contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, naqueles sem exposição prévia aos tipos de HPV da vacina, foi de 88,1%. Ainda nos homens sem exposição prévia aos tipos de HPV da vacina, a eficácia contra AIN (Neoplasia Intraepitelial Anal) de grau 2/3 (displasia de grau moderado a alto) associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 74,9%. A eficácia contra AIN de grau 2/3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, nos homens com ou sem infeção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18, foi de 54,2% (33).

Até ao momento, não existem estudos que tenham avaliado a eficácia da vacina tetravalente na prevenção da Papilomatose Respiratória Recorrente e do Cancro da Orofaringe (10).

6. CONCLUSÕES

A melhor altura para a administração das vacinas é antes do início da atividade sexual, pois é nesta fase em que a eficácia das vacinas é máxima, além de que os níveis de anticorpos produzidos por estas são superiores para idades mais jovens. O ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recomenda a administração da vacina bivalente em raparigas entre os 11 e 12 anos e da vacina tetravalente em raparigas e rapazes entre os 11 e 12 anos (34,35,10).

A vacina bivalente é imunogénica em mulheres até aos 55 anos e demonstrou ser eficaz em mulheres até aos 25 anos. Está aprovada para mulheres dos 9 aos 26 anos (34). Previne lesões pré-cancerosas do colo do útero e o cancro do colo do útero associados aos tipos 16 e 18 do HPV (24).

A vacina tetravalente é imunogénica e eficaz em mulheres até aos 45 anos e homens até aos 26 anos. Está aprovada para mulheres e homens dos 9 aos 26 anos (35,10). Previne lesões pré-cancerosas do colo do útero, vulva e vagina e cancro do colo do útero associados aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV em mulheres, assim como previne verrugas genitais e cancro anal associados aos tipos 6,11,16 e 18 em homens e mulheres (25).

Para ambas as vacinas, a imunogenicidade é superior em idades inferiores a 15 anos.

Não está demonstrada a eficácia da vacina tetravalente na prevenção da Papilomatose Respiratória Recorrente e do Cancro da Orofaringe (10).

A duração da proteção e a eventual necessidade de reforço são ainda questões por resolver para ambas as vacinas (27).

Os homens que praticam atividade sexual com outros homens têm maior risco de adquirirem infeção pelos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV e suas complicações associadas mais frequentes neste grupo, nomeadamente, verrugas genitais e cancro anal, em relação aos homens heterossexuais (10).

Há estudos que referem que a vacinação em homens só seria eficiente na diminuição do cancro do colo do útero, quando em presença de coberturas vacinais baixas em mulheres (36).

Aumentar a cobertura vacinal nas raparigas torna-se mais eficaz e menos dispendioso do que incluir os rapazes no programa de vacinação. A primeira prioridade na redução da mortalidade por cancro do colo do útero deve ser o de vacinar raparigas pré-adolescentes (36).

Atualmente, em Portugal, a vacina contra o HPV incluída no Programa Nacional de Vacinação desde 2008 é a vacina tetravalente e aplica-se às jovens que fazem 13 anos de idade no respetivo ano civil, no entanto, pode ser administrada a partir dos 12 anos, para se evitarem Oportunidades Perdidas de Vacinação (37). A vacinação contra o HPV em rapazes não faz parte do Programa Nacional de Vacinação, apesar do ACIP recomendar a administração da vacina tetravalente em rapazes (10).

A vacinação contra o HPV e o rastreio do cancro do colo do útero constituem estratégias complementares de importância idêntica na diminuição do cancro do colo do útero, por isso, torna-se urgente a implementação de um rastreio organizado em Portugal, já que este é principalmente oportunístico, para que se verifique a redução da doença a curto prazo e para que se torne possível abranger um grupo etário mais alargado de mulheres em diferentes níveis de risco (27).

7. BIBLIOGRAFIA

1. Aral SO, Holmes KK. Epidemiology of sexual behavior and sexually transmitted diseases. In: Holmes KK, Mårdh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, editors. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company: Health Professions Division; 1990;19–36.
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12–9.
3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006;24:S11–25.
4. Reunião de Consenso Nacional de 19 e 20 de Março de 2010, Cascais, organizada pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica, página 3. Disponível em: http://www.spginecologia.pt/uploads/consenso_final_rev31maio.doc
5. Registo Oncológico Nacional de 2005.
6. Risco de Morrer em Portugal 2006; Direcção-Geral da Saúde. Volume II. Disponível em: www.dgs.pt
7. Texto de Apoio à Circular Normativa nº22/DSCS/DPCD de 17/10/2008, página 1; Direcção-Geral da Saúde. Disponível em: www.dgs.pt
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.
9. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. Clin Infect Dis 2002;35:S210–224.

10. Recommendations on the use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. Morbidity and Mortality Weekly Report December 23,2011;Vol. 60, No. 50.
11. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. Canadian Communicable Disease Report. 2007 Feb; 33 (ACS-2):1-31.
12. Baseman JG, Koutsky L.A. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. J Clin Virol 2005 Suppl 1:S16-24.
13. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States 2007. JAMA 297:813–819.
14. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metaanalysis 2007. Lancet Infect Dis 7(7):453–459.
15. Castellsague X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM and Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. British Journal of Cancer 2011;105:28 – 37; p. 28.
16. Texto de Apoio à Circular Normativa nº22/DSCS/DPCD de 17/10/2008, página 2; Direcção-Geral da Saúde. Disponível em: www.dgs.pt
17. Andersson S, Rylander E, Larson B, et al. Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinomas after DNA sequencing. Oncol Rep 2003;10:175-9.

18. Anderson S, Hellström AC, Ren ZP, Wilander E. The carcinogenic role of oncogenic HPV and p53 gene mutation in cervical adenocarcinomas. *Med Oncol.* 2006;23(1):113-119.
19. Reunião de Consenso Nacional de 19 e 20 de Março de 2010, Cascais, organizada pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica, página 6-7. Disponível em: http://www.spginecologia.pt/uploads/consenso_final_rev31maio.doc
20. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomaviruses-related disease. *J. Clin. Virol.* 2005; 32 (Suppl 1):S82-90.
21. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 24S3 (2006)S3/35–S3/41.
22. Texto de Apoio à Circular Normativa nº22/DSCS/DPCD de 17/10/2008, página 3; Direcção-Geral da Saúde. Disponível em: www.dgs.pt
23. Texto de Apoio à Circular Normativa nº22/DSCS/DPCD de 17/10/2008, páginas 3-4; Direcção-Geral da Saúde. Disponível em: www.dgs.pt
24. Resumo das Características do Medicamento - Cervarix®. Aprovado pelo INFARMED em 20/09/2007 e atualizado em 30/01/2012.
25. Resumo das Características do Medicamento - Gardasil®. Aprovado pelo INFARMED em 20/09/2006 e atualizado em 18/01/2012.
26. Harper D. Currently Approved Prophylactic HPV vaccines. *Expert Review of Vaccines. Expert Opinion on Biological Therapy* March 2010; Vol 10; No 3:477-487.

27. Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano, Maio de 2008; Direcção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação. Disponível em: www.dgs.pt
28. Rosendo I , Ribeiro E , Almada-Lobo F , Martins C. Cancro do Colo do Útero. Recomendações do Núcleo de Actividades Preventivas da APMCG. Disponível em: www.apmgf.pt
29. Schwarz TF, Huang LM, Medina DM, Valencia A, Lin TY, Behre U, Catteau G, Thomas F, Descamps D. Four-Year Follow-up of the Immunogenicity and Safety of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine When Administered to Adolescent Girls Aged 10-14 Years. *J Adolesc Health*. 2012 Feb;50(2):187-94.
30. McKeage K, Romanowski B. AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix®): a review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types. *Drugs*. 2011 Mar 5;71(4):465-88.
31. Castellsague X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonog J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM and Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *British Journal of Cancer* 2011;105:28 – 37; p. 34.
32. Ferris D. A long term extension study of Gardasil in adolescents. O-18.05. Proceedings of the 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, September 17-22, 2011, Berlin, Germany.
33. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16 and 18]). Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011. Available at

<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>.

Accessed December 13, 2011.

34. Vaccine Information Statements - HPV (Cervarix) - 03/05/2011. Disponível em <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/>

35. Vaccine Information Statements - HPV (Gardasil) - 22/02/2012. Disponível em <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/>

36. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low resource setting. *Br J Cancer* 2007;97:1322 – 8.

37. Circular Normativa nº22/DSCS/DPCD de 17/10/2008, página 1; Direcção-Geral da Saúde. Disponível em: www.dgs.pt

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word®, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.